

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

平3-130292

⑬ Int. Cl. 5

C 07 D 498/14  
A 61 K 31/42

識別記号

ADU

庁内整理番号

8615-4C  
7475-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)6月4日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 オキサゾロイソキノリン化合物

⑯ 特願 平2-163272

⑰ 出願 平2(1990)6月20日

優先権主張 ⑲ 平1(1989)7月28日 ⑳ 日本 (JP) ㉑ 特願 平1-196140

㉒ 発明者 中 洋 一 埼玉県所沢市東狭山ヶ丘6-717 ウイステリア303号

㉒ 発明者 一 柳 幸 正 東京都八王子市堀之内1703-3

㉒ 発明者 伊 藤 幸 泰 神奈川県横浜市緑区梅が丘6番2 日本たばこ産業株式会社医薬研究所内

㉒ 発明者 山 上 圭 司 埼玉県入間市大字上藤沢407-14-103

㉒ 発明者 藤 井 明 啓 東京都清瀬市上清戸2-12-19

㉓ 出願人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

㉓ 出願人 日本たばこ産業株式会社 東京都港区虎ノ門2丁目2番1号

㉔ 代理人 弁理士 高宮城 勝

明細書

により表わされるオキサゾロイソキノリン化合物。

1. 発明の名称

オキサゾロイソキノリン化合物

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

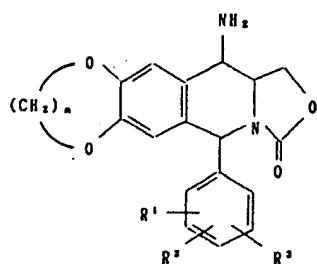
本発明は新規抗腫瘍性オキサゾロイソキノリン化合物に関する。

(従来の技術および発明が解決しようとする課題)

従来、メギ科の植物等に含まれるアリールテトラナフタライド型リグナン類、たとえば *Podophyllum peltatum* に含まれるボドフィロトキシン (Podophyllotoxin) は抗腫瘍作用および微小管重合阻害作用を有することが知られている。 (J. M. Cassady et al, "Anticancer Agents Based on Natural Product Models" Academic Press, New York, 1980, pp319-351)。しかしながら、これらは毒性が強く、臨床的に用いることはきわめて困難であるとされている。

(課題を解決するための手段)

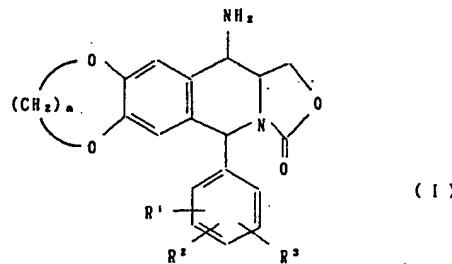
本発明者等は毒性を低減し、なお、かつ強力な抗腫瘍活性を有し医薬品として有用な化合物を探



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はそれぞれ水素、ハロゲン、水酸基、アシルオキシ基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基、ニトロ基またはアルキルアミノ基を表わすか、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>の一つとそれ以外のものが結合して、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-鎖を形成する。n、mはそれぞれ1～3を表わす。)

索する目的で鋭意研究を行なったところ、次の一般式 (I) で示されるオキサゾロイソキノリン化合物がかかる目的を満たすことを見出した。

本発明は、一般式



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> はそれぞれ水素、ハロゲン、水酸基、アシルオキシ基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アミノ基、ニトロ基またはアルキルアミノ基を表わすか、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> の一つとそれ以外のものが結合して、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O- 種を形成する。n、m はそれぞれ 1 ~ 3 を表わす。)

により表わされるオキサゾロイソキノリン化合物

などを、アルキルアミノ基とはメチル、エチル、プロピルイソプロピル、ブチル、第3級ブチル、ヘキシルなどによりモノまたはジ置換されたアミノをそれぞれ意味する。

-以下余白-

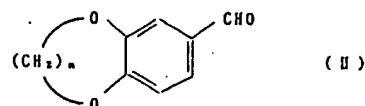
に関する。

本明細書において、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アシルオキシ基とはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、トリフルオロアセチルオキシなどのハロゲンにより置換されていてもよいアルカノイル基または置換基としてハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基を 1 ~ 3 個有していてもよいベンゾイルオキシを、低級アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロボキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ヘキシルオキシなどを、アリールオキシ基とは置換基としてハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基を 1 ~ 3 個有していてもよいフェノキシを、アラルキルオキシ基とはベンゼン環上に置換基としてハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基を 1 ~ 3 個有していてもよいベンジルオキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロポキシ、フェニルブトキシ

本発明の化合物 (I) には立体異性体が存在するが、本発明はそれらすべてを包含する。これら各種異性体は、それ自体公知の方法により光学分割あるいは分離精製することができる。また、各種異性体は適宜ラセミ化、エピメリ化することにより、互いに変換することもできる。

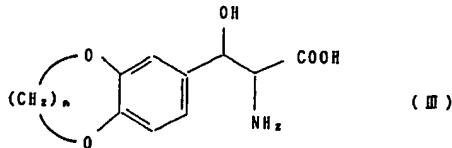
本発明の化合物 (I) は、たとえば次に示す方法により製造することができる。

一般式

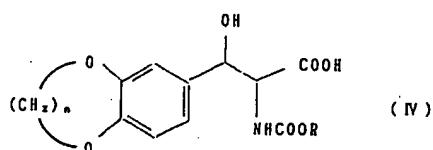


により表わされる芳香族アルデヒドに水酸化アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど）の存在下、適当な溶媒（水、メタノール、エタノールおよびそれらの混合物など）中、グリシンを縮合させて、一般式

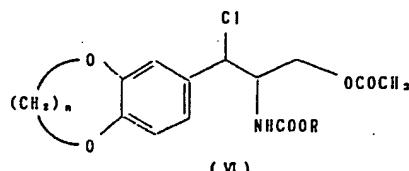
-以下余白-



により表わされるフェニルセリン化合物に導き、これにハロ炭酸アルキル（クロロ炭酸アルキルが好ましい）を適当な脱酸剤（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）の存在下、好ましくは水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルまたはそれらの混合溶媒中反応させ、得られる一般式



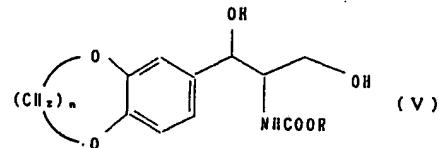
ム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合溶媒中、脱酸剤（トリエチルアミン、トリブロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなど）の存在下、アセチル化剤（無水酢酸、塩化アセチルなど）を用いてジアセテート体とし、次いで乾燥塩化水素ガスを飽和させたジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンまたはそれらの混合溶媒中処理して得られる一般式



により表わされるクロロ体とアジ化ナトリウムと反応させて、アジド体とする。このアジド体への反応は、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中または相間移動触媒（テトラブチルア

（式中、Rはアルキルを示す。）

により表わされる化合物に前記と同様な脱酸剤の存在下、アセトン、メチルエチルケトンなどの溶媒中、ジメチル硫酸、ヨウ化メチルなどを用いてたとえばメチルエステル化し、得られたエステル化合物を、還元剤（水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムなど）により還元して一般式



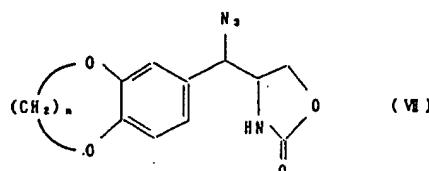
により表わされるグリコール化合物とする。この還元反応はテトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、イソブロピルアルコールまたはそれらの混合溶媒中進行する。

一般式（V）の化合物をピリジン、クロロホル

ム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合溶媒中、脱酸剤（トリエチルアミン、トリブロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなど）の存在下、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタンなどの有機溶媒と水とを反応溶媒中進行する。

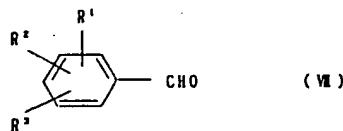
- 以下余白 -

このようにして得られるアジド体をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合溶媒中、たとえばナトリウムメトキシドを用いて処理することにより、一般式



により表わされるオキサゾロン体とし、次いで、

一般式



により表わされる芳香族アルデヒドを縮合剤（ポリ碳酸エステル、オキシ塩化リシンなど）の存在下、

かくして得られた本発明化合物（I）は、強い抗腫瘍活性を示し、かつ低毒性である。本発明化合物を抗腫瘍薬として用いる場合、賦形剤、崩壊剤、結合剤、溶解補助剤などと混合して、錠剤、顆粒剤、注射剤、坐剤などとし、患者に経口的、非経口的に投与される。投与量は症状、年齢等により変わりうるが、通常成人1日当たり、0.1～500mg程度である。

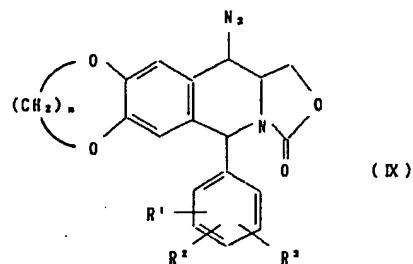
#### 〔実施例〕

以下、実施例、参考例により本発明化合物の製造例を説明する。

#### 参考例1 3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン

グリシン56.3g、水酸化カリウム84gをエタノール1.2Lに溶解し、これにビペロナール225gをエタノール300mLに溶解した液を加え、室温で24時間攪拌する。析出する結晶を濾取し、結晶を2規定塩酸1Lに溶解する。下層に分離する油状物を分離した後、水層を四塩化炭素

ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどまたはそれらの混合溶媒中、反応させることにより一般式



により表わされるオキサゾロイソキノリン化合物が得られ、その後、バラジウム炭素、バラジウム黒、酸化白金などの触媒の存在下、接触還元することにより一般式（I）の化合物が製造される。この還元反応はジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジクロロメタンなど、またはそれらの混合溶媒中に進行する。

（作用および発明の効果）

で洗浄（3×50mL）する。氷冷下、炭酸水素ナトリウムでpHを5～6に調整し、析出する結晶を濾取する。少量の水で水洗後、乾燥すると、3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン115gを得る。融点198℃

#### 参考例2 N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン

3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン203gを水900mLに懸濁させ、炭酸水素ナトリウム181gを加えて室温で0.5時間攪拌する。ジエチルエーテル180mLを加え、室温下、攪拌しながらクロロ炭酸エチル90mLを0.5時間で滴下する。さらに2時間攪拌した後、氷冷下、濃塩酸を滴下し、析出する結晶を濾取し、少量の水で洗浄する。結晶を乾燥すると、N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン241gを得る。融点188℃

#### 参考例3 N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン

## メチルエステル

N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン 23.8 g をアセトン 1.7 l に溶解し、炭酸カリウム 11.0 g、ジメチル硫酸 11.2 g を加えて 2 時間還流する。反応液を放冷後、不溶物を滤去し、溶媒を減圧濃縮して得られる残渣をイソプロピルエーテルより結晶化することにより、N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリンメチルエステル 20.1 g を得る。融点 109~111°C

## 参考例 4 N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール

N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリン メチルエステル 10.4 g をエタノール 7.0 l に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム 12.6 g を徐々に加える。室温で 3 時間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去する。

5.0 g を得る。

NMR (δ ppm, in CDCl<sub>3</sub>): 6.8~6.7(3H, m), 5.96(2H, s), 5.81(1H, d, J=5Hz), 4.93(1H, d, J=8Hz), 4.3~3.8(5H, m), 2.09(6H, s), 1.26(3H, t, J=7Hz)

## 参考例 5 1-O-アセチル-3-クロロ-2-エトキシカルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンノール

1,3-ジ-O-アセチル-N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール 1.6 g を乾燥ジクロロメタン 1.2 l に溶解し、ドライアイス-メタノールにて冷却し、乾燥塩化水素を 10 分間反応液に導入する。一昼夜、室温で放置した後、反応溶媒を減圧留去すると、1-O-アセチル-3-クロロ-2-エトキシカルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンノール 1.1 g が黒色シロップ状物として得る。

残渣をクロロホルム 7.0 l に溶解し、2 規定塩酸 (1×100ml)、水 (2×7.0 l) にて洗浄する。乾燥後、溶媒を減圧留去すると、N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール 94.0 g が淡褐色ガム状として得られる。酢酸エチル-イソプロピルエーテルより結晶化すると、融点 108~110°C を示す。

## 参考例 5 1,3-ジ-O-アセチル-N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール 4.7 g を無水酢酸 4.7 ml、ビリジン 2.8 l に溶解し、室温で一夜放置する。反応溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付す。クロロホルム-酢酸エチル (10:1) 溶出部より、1,3-ジ-O-アセチル-N-エトキシカルボニル-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)セリノール

NMR (δ ppm, in CDCl<sub>3</sub>): 7.0~6.7(3H, m), 5.99(2H, s), 5.06(1H, d, J=5Hz), 4.4~4.0(5H, m), 2.10(3H, s), 1.23(3H, t like, J=7Hz)

## 参考例 7 1-O-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンノール (A 法)

1-O-アセチル-3-クロロ-2-エトキシカルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンノール 0.9 g をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 0.35 g を加え、7.0~10.0°C で 5 時間攪拌する。反応溶媒を減圧留去し、残渣にトルエンを加えて溶かし、不溶物を滤去し、溶媒を減圧留去することにより、1-O-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンノール 1 g を得る。

NMR (δ ppm, in CDCl<sub>3</sub>): 6.8(3H, br s), 5.99(2H, s), 5.2~3.9(6H, m), 2.07(3H, s), 1.21(3H,

特開平3-130292 (6)

t like, J=7Hz)

参考例8 1-0-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール (B法)

3-クロロ-2-エトキシカルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール4.5g、アジ化ナトリウム4.0gをトルエン450ml、水80mlに懸濁し、テトラブチルアンモニウムクロライド3.6gを加えて室温で16時間激しく攪拌する。有機層を酢酸エチルで抽出し、水洗する。乾燥後、溶媒を留去すると、1-0-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール4.3gを褐色シロップ状物として得る。

-以下余白-

参考例9 4-(1-アジド-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル)オキサゾリドン

1-0-アセチル-3-アジド-2-カルボキサミド-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノール2.2gを乾燥メタノール400mlに溶解し、氷冷下、28%ナトリウムメトキシド6mlを加え、室温で8時間攪拌する。反応溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム抽出(3×200ml)する。水洗後乾燥し、溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトに付す。酢酸エチル-n-ヘキサン(3:2)溶出部を酢酸エチル-n-ヘキサンより結晶化することにより4-(1-アジド-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル)オキサゾリドン1.0gを得る。融点117~118℃

参考例10 (±)-5R°, 10S°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オンおよび(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.71g(融点180~181℃)、および(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.41g(融点220~222℃)が得られる。

付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)溶出部をそれぞれメタノールより再結晶すると、(±)-5R°, 10S°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.71g(融点180~181℃)、および(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.41g(融点220~222℃)が得られる。

参考例11 (±)-5R°, 10S°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-

ドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オンおよび(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.71g(融点180~181℃)、および(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.41g(融点220~222℃)が得られる。

ドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オンおよび(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.71g(融点180~181℃)、および(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.41g(融点220~222℃)が得られる。

ドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オンおよび(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.71g(融点180~181℃)、および(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.41g(融点220~222℃)が得られる。

ドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オンおよび(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.71g(融点180~181℃)、および(±)-5R°, 10R°, 10aS°)-10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ(4, 3-b)イソキノリン-3-オン0.41g(融点220~222℃)が得られる。

7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 2.5 g (融点 233 ~ 237°C (分解))、および (±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 1.2 g (融点 228 ~ 229°C) が得られる。

参考例12 (±) - (5R°, 10S°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 3.0 g (融点 233 ~ 237°C (分解))、および (±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン、および (±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 3.0 g (融点 233 ~ 237°C (分解))、および (±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 1.8 g (融点 188 ~ 189°C)、および (±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 1.0 g (融点 238 ~ 240°C) が得られる。

実施例1 (±) - (5R°, 10S°, 10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン (±) - (5R°, 10S°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オン 1 g をジオキサン 20 mL に溶解し、5% パラジウム炭素 1 g を加え、室温で 2 時間接触還元する。触媒を滤去後、溶媒を留去し、得られる残渣をメタノールより結晶化すると、(±) - (5R°, 10S°, 10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジ

特開平3-130292 (8)

オキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン 0.55 g が得られる。メタノールより再結晶すると、融点 216~219°C を示す。

実施例 2 (±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン

実施例 1 の方法に従い、(±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン 2 g、5% バラジウム炭素 1 g、ジオキサン 40 mL を用いて接触還元することにより、(±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 4, 5-トリメトキ

10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン 1.5 g を得る。メタノールより再結晶すると、融点 222~224°C を示す。

実施例 4 (±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン

実施例 1 の方法に従い、(±) - (5R°, 10R°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン 0.7 g、5% バラジ

シフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン 1.4 g を得る。メタノールより再結晶すると、融点 208~209°C を示す。

実施例 3 (±) - (5R°, 10S°, 10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン

実施例 1 の方法に従い、(±) - (5R°, 10S°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン 1.9 g、5% バラジウム炭素 1 g、ジオキサン 40 mL を用いて接触還元することにより、(±) - (5R°, 10S°,

10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン 0.55 g を得る。メタノールより再結晶すると、融点 222~224°C を示す。

実施例 5 (±) - (5R°, 10S°, 10aS°) - 10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オン

実施例 1 の方法に従い、(±) - (5R°, 10S°, 10aS°) - 10-アジド-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5-(3, 5-ジメトキシフェニル) - 7, 8-メチレ

ンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オノン 1.3 g、5% バラジウム炭素 0.7 g、ジオキサン 30 ml を用いて接触還元することにより、(±)- (5R°, 10S°, 10aS°) -10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5- (3, 5-ジメトキシフェニル) -7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オノン 0.95 g を得る。メタノールより再結晶すると、融点 229 ~ 231 °C を示す。塩酸塩の融点は 206 ~ 210 °C である。

実施例 6 (±)- (5R°, 10R°, 10aS°) -10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5- (3, 5-ジメトキシフェニル) -7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オノン

実施例 1 の方法に従い、(±)- (5R°, 10R°, 10aS°) -10-アジド-1, 3, 4,

5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5- (3, 5-ジメトキシフェニル) -7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ [4, 3-b] イソキノリン-3-オノン 0.8 g、5% バラジウム炭素 0.4 g、ジオキサン 40 ml を用いて接触還元することにより、(±)- (5R°, 10R°, 10aS°) -10-アミノ-1, 3, 4, 5, 10, 10a-ヘキサヒドロ-5- (3, 5-ジメトキシフェニル) -7, 8-メチレンジオキシオキサゾロ (4, 3-b) イソキノリン-3-オノン 0.62 g を得る。メタノールより再結晶すると、融点 189 ~ 191 °C を示す。塩酸塩の融点は 265 ~ 268 °C である。

-以下余白-

上記実施例と同様にして、以下に示す化合物が製造される。なお、立体配置 A は 5R°, 10S°, 10aS°, B は 5R°, 10R°, 10aS° を示す。

番号	R'	R"	R"	R"	立体配置	融点 (°C)
7	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	H	H	A	178
8	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	B	79 ~ 82
9	B	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	A	170 ~ 171
10	-OCH <sub>2</sub> O -	B	H	H	A	188 ~ 190
11	-OCH <sub>2</sub> O -	H	H	H	B	103 ~ 108
12	B	H	H	H	A	95 ~ 105
13	H	H	H	H	B	99 ~ 110
14	Br	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	B	H	A	228 ~ 231
15	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	A	81 ~ 85
16	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	B	74 ~ 80
17	Br	OH	Br	H	A	224 ~ 225
18	Cl	H	Cl	H	A	229 ~ 231
19	Cl	H	Cl	H	B	242 ~ 244
20	Br	OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	A	217 ~ 218
21	Br	OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	B	221 ~ 222
22	H	H(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	A	190 ~ 192
23	H	CH <sub>3</sub>	H	H	A	114 ~ 117
24	B	CH <sub>3</sub>	H	H	B	168 ~ 170
25	NO <sub>2</sub>	B	H	H	A	201 ~ 208
26	NH <sub>2</sub>	H	H	H	A	200 ~ 202
27	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	A	181 ~ 184
28	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	B	219 ~ 225
29	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	A	215 ~ 222
30	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	B	198 ~ 200

特許出願人 吉富製薬株式会社  
特許出願人 日本たばこ産業株式会社  
代理人 弁理士 高宮城